THE LANCET

Infectious Diseases

Supplementary appendix 1

This translation in French was submitted by the authors and we reproduce it as supplied. It has not been peer reviewed. *The Lancet's* editorial processes have only been applied to the original in English, which should serve as reference for this manuscript.

Cette traduction en français a été proposée par les auteurs et nous l'avons reproduite telle quelle. Elle n'a pas été examinée par des pairs. Les processus éditoriaux du *Lancet* n'ont été appliqués qu'à l'original en anglais et c'est cette version qui doit servir de référence pour ce manuscrit.

Supplement to: Ader F, Bouscambert-Duchamp M, Hites M, et al. Remdesivir plus standard of care versus standard of care alone for the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19 (DisCoVeRy): a phase 3, randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis* 2021; published online Sept 14. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00485-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00485-0).

Contexte

L'efficacité antivirale du remdesivir contre le SARS-CoV-2 est controversée. Nous avons évalué l'efficacité clinique du remdesivir associé aux soins standards par rapport aux soins standards seuls chez des patients admis à l'hôpital avec le COVID-19, ayant une indication à recevoir de l'oxygène ou un support ventilatoire.

Méthodes

DisCoVeRy est un essai de phase 3, ouvert, adaptatif, multicentrique, randomisé et contrôlé, conduit dans 48 sites en Europe (France, Belgique, Autriche, Portugal, Luxembourg). Les patients adultes (âgés d'au moins 18 ans) admis à l'hôpital pour une infection par le SARS-CoV-2 confirmée en laboratoire, quelle qu'en soit la durée d'évolution, étaient éligibles s'ils présentaient des signes cliniques de pneumonie hypoxémiante ou s'ils requéraient une oxygénothérapie. Les critères d'exclusion incluaient un taux élevé d'enzymes hépatiques, une maladie rénale chronique grave, une contre-indication à l'un des traitements étudiés ou leur utilisation dans les 29 jours précédant la randomisation, ou l'utilisation de ribavirine, ainsi que la grossesse et l'allaitement. Les participants ont été randomisés (1:1:1:1) pour recevoir les soins standards seuls ou en association avec le remdesivir, le lopinavir-ritonavir, le lopinavir-ritonavir et l'interféron bêta-1a, ou l'hydroxychloroquine. La randomisation a utilisé des blocs de tailles différentes, générés par ordinateur ; elle a été stratifiée sur la gravité de la maladie à l'inclusion et sur la région administrative européenne d'inclusion. Le remdesivir a été administré sous forme d'une perfusion intraveineuse de 200 mg le premier jour, puis 100 mg une fois par jour pendant 9 jours (pour une durée totale de traitement de 10 jours). Le remdesivir pouvait être arrêté après 5 jours, si l'état clinique du patient autorisait sa sortie d'hospitalisation. Le critère principal de jugement était l'état clinique au 15^{ème} jour, mesuré par l'échelle ordinale à 7 points de l'Organisation Mondiale de la Santé et évalué dans la population en intention de traiter. La sécurité du traitement a été évaluée dans la population en intention de traiter modifiée, et constituait l'un des critères de jugement secondaires. Cet essai a été enregistré sur le registre européen des essais cliniques (EudraCT2020-000936-23), ainsi que sur le registre ClinicalTrials.gov (NCT04315948).

Résultats

Entre le 22 mars 2020 et le 21 janvier 2021, 857 participants ont été inclus et randomisés pour recevoir du remdesivir associé aux soins standards (n=429) ou des soins standards seuls (n=428). Quinze participants ont été exclus de l'analyse dans le groupe remdesivir, et dix dans le groupe contrôle. Au 15^{ème} jour, la distribution de l'échelle ordinale de l'OMS était la suivante : (1) non hospitalisé, aucune limitation des activités (61 [15%] des 414 participants du groupe remdesivir vs 73 [17%] des 418 participants du groupe contrôle) ; (2) non hospitalisé, limitation des activités (129 [31%] vs 132 [32%])

; (3) hospitalisé, ne nécessitant pas de supplémentation en oxygène (50 [12%] vs 29 [7%]) ; (4) hospitalisation nécessitant une supplémentation en oxygène (76 [18 %] vs 67 [16 %]) ; (5) hospitalisation sous ventilation non invasive ou oxygénothérapie à haut débit (15 [4 %] vs 14 [3 %]) ; (6) hospitalisation sous ventilation mécanique invasive ou oxygénation par membrane extracorporelle (62 [15 %] vs 79 [19 %]) ; (7) décès (21 [5 %] vs 24 [6 %]). La différence entre les groupes de traitement n'était pas significative (odds ratio 0,98 [IC 95% 0,77-1,25] ; p=0,85). Il n'y avait pas de différence significative dans la survenue d'événements indésirables graves entre les groupes de traitement (remdesivir, 135 [33%] sur 406 vs contrôle, 130 [31%] sur 418 ; p=0,48). Trois décès (syndrome de détresse respiratoire aiguë, infection bactérienne et syndrome hépatorénal) ont été considérés comme liés au remdesivir par les investigateurs, mais un seul par l'équipe de pharmacovigilance du promoteur (syndrome hépatorénal).

Interprétation

Aucun bénéfice clinique de l'utilisation du remdesivir n'a été observé chez les patients admis à l'hôpital pour un COVID-19, symptomatiques depuis plus d'une semaine et qui ont nécessité une oxygénothérapie.

Financement

Commission européenne, Ministère de la Santé français, Domaine d'intérêt majeur One Health Île-de-France, REACTing, Fonds Erasme-COVID-Université Libre de Bruxelles, Belgian Health Care Knowledge Centre, Austrian Group Medical Tumor, Fonds européen de développement regional, Ministère de la Santé portugais, Agence portugaise de recherche clinique et d'innovation biomédicale.